

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-342588

(43)Date of publication of application : 30.11.1992

(51)Int.Cl.

C07D471/04
A61K 31/55
A61K 31/55
A61K 31/55
C07D487/04
C07D498/04
C07D513/04

(21)Application number : 03-354999

(71)Applicant : MERRELL DOW PHARMACEUT INC

(22)Date of filing : 20.12.1991

(72)Inventor : FLYNN GARY A
BEIGHT DOUGLAS W

(30)Priority

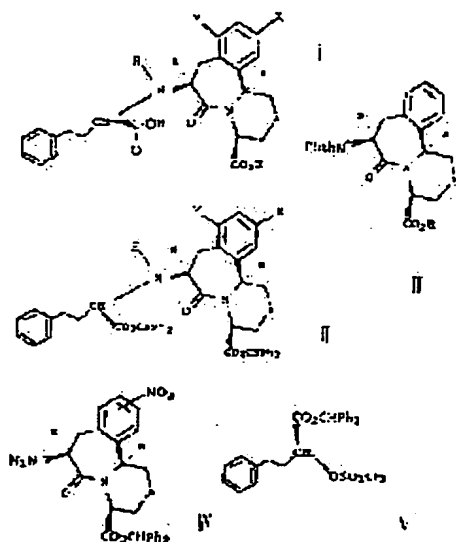
Priority number : 90 633572 Priority date : 21.12.1990 Priority country : US
91 777625 23.10.1991

US

(54) NEW AMINO-AND NITRO-CONTAINING TRICYCLIC COMPOUND USEFUL AS INHIBITOR OF ACE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain new amino- and nitro-contg. tricyclic compds. useful to treat hypertension, congestive heart failure, aldosteronism, cognition dysfunction, etc., as inhibitors of angiotensin converting enzymes.

CONSTITUTION: The amino- and nitro-contg. tricyclic compds. are compds. of formula I (where A is methylene, O, S, etc.; R is H or a 1-4C alkyl; each of X and Y is H, nitro or amino, but when one of X and Y is H, the other is not H) or their salts, e.g. [4S-[4 \square ,7 \square (R*),12b \square -7-[(S-1-carboxyl-3-phenylpropyl) amino]-1,2,3,4,6,7,8-12b-octahydro-9-nitro-6-oxopyrido[2,1-a] [2]benzazepine-4- carboxylic acid. Each of the compds. is obtd. by allowing a compd. of formula II (where Ph is phenyl) to react with an acid such as trifluoroacetic acid or a reducing agent. The compd. of formula II is obtd. by successively nitrating and esterifying a compd. of formula III, carrying out deprotection and allowing the resultant compd. of formula IV to react with a compd. of formula V.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-342588

(43) 公開日 平成4年(1992)11月30日

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 2 1	8829-4C		
A 6 1 K 31/55	A B S	7252-4C		
	A B U	7252-4C		
	A E D	7252-4C		
		8415-4C		
			C 0 7 D 498/04	1 1 2 Z
			審査請求 未請求 請求項の数25(全 23 頁)	最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-354999

(22) 出願日 平成3年(1991)12月20日

(31) 優先権主張番号 6 3 3, 5 7 2

(32) 優先日 1990年12月21日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(31) 優先権主張番号 7 7 7, 6 2 5

(32) 優先日 1991年10月23日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 591004009

メレル ダウ ファーマスーティカルズ
インコーポレイテッドMERRELL DOW PHARMAC
EUTICALS INCORPORAT
EDアメリカ合衆国 45215 オハイオ州 シ
ンシナチ イースト ガルブレイス ロー
ド 2110

(72) 発明者 ガリー アレン フリン

アメリカ合衆国 45243 オハイオ州 シ
ンシナチユークリッド ロード 7121

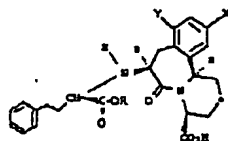
(74) 代理人 弁理士 佐々井 克郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ACEの阻害剤として有用な新規なアミノ及びニトロ含有三環式化合物類

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 図示一般式で表わされるアミノ及びニトロ含有三環式化合物類又は製薬上受け入れられるその塩、式で表わされる化合物を含むAEC阻害剤、および式で表わされる化合物の製造。



〔式中、XとYはそれぞれ水素、ニトロ又はアミノであるが、両者共に水素となることはない；AはCH₂、O、S又はN-B（ここでBはR₁又はCOR₂であって、R₁は水素、C₁-4アルキル又はベンジル等であり、R₂はCF₃、C₁-10アルキル、ベンジル等である）である〕

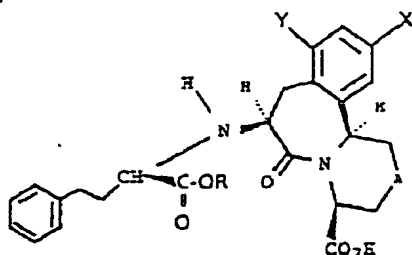
【効果】 この化合物はアンジオテンシン変換酵素（ACE）を強く阻害する。それによって高血圧症、うつ血性心不全、高アルドステロン血症、又は認識障害等の処置に有用である。

I

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



【式中Aはメチレン、酸素、硫黄、又はN-B（ここでBはR₁又はCOR₂であって、R₁は水素、C₁-4アルキル、又はAr-Z-基であり、Arはアリールであり、ZはC₀-C₄アルキルであり、R₂は-CF₃、C₁-C₁₀アルキル、又はAr-Z-基である）であり；Rは水素又はC₁-4アルキルであり；またXとYは各々独立に水素、ニトロ、又はアミノであるが、但しXとYの一方が水素であり、XとYの他方が水素以外であることを条件としている】の化合物、又は製薬上受け入れられるその塩類。

【請求項2】 Yがニトロで、Xが水素である、請求項1の化合物。

【請求項3】 Yがアミノで、Xが水素である、請求項1の化合物。

【請求項4】 Xがニトロで、Yが水素である、請求項1の化合物。

【請求項5】 Xがアミノで、Yが水素である、請求項1の化合物。

【請求項6】 Aがメチレンである、請求項1の化合物。

【請求項7】 Aが酸素である、請求項1の化合物。

【請求項8】 Aが硫黄である、請求項1の化合物。

【請求項9】 AがN-Bである、請求項1の化合物。

【請求項10】 請求項1の化合物のACE阻害有効量を含む、患者のACEの阻害剤。

【請求項11】 患者が高血圧患者である、請求項10の阻害剤。

【請求項12】 患者が慢性うっ血性心不全にかかっている、請求項10の阻害剤。

【請求項13】 不活性担体と混合又は別の形で組合わせた請求項1の化合物の検定可能量を含めてなる組成物。

【請求項14】 一つ以上の製薬上受け入れられる担体又は付形剤と混合又は別の形で組合わされた請求項1の化合物のACE阻害有効量を含めてなる製剤組成物。

【請求項15】 化合物が[4S-[4α,7α(R'),12bβ]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸である、請求項1の化合物。

2

【請求項16】 化合物が[4S-[4α,7α(R'),12bβ]-9-アミノ-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸である、請求項1の化合物。

【請求項17】 化合物が[4S-[4α,7α(R'),12bβ]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸である、請求項1の化合物。

【請求項18】 化合物が[4S-[4α,7α(R'),12bβ]-11-アミノ-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸である、請求項1の化合物。

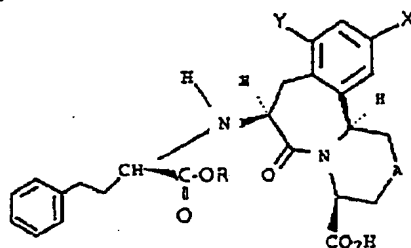
【請求項19】 化合物が[4S-[4α,7α(R'),12bβ]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸である、請求項1の化合物。

【請求項20】 化合物が[4S-[4α,7α(R'),12bβ]-9-アミノ-7-[(1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸である、請求項1の化合物。

【請求項21】 化合物が[4S-[4α,7α(R'),12bβ]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸である、請求項1の化合物。

【請求項22】 化合物が[4S-[4α,7α(R'),12bβ]-11-アミノ-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸である、請求項1の化合物。

【請求項23】 式
【化2】



【式中Aはメチレン、酸素、硫黄、又はN-Bであり、ここでBはR₁又はCOR₂であって、R₁はC₁-4アルキル、又はAr-Z-基であり、Arはアリールで、ZはC₀-C₄アルキルであり、R₂は-CF₃、C₁-C₁₀アルキル、又はAr-Z-基であり；Rは水素であり；またXとYは各々独立に水素又

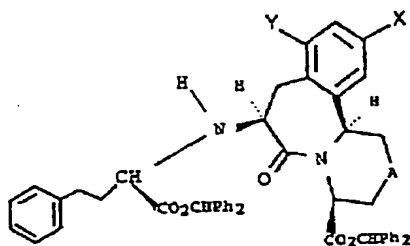
(3)

特開平4-342588

3

はニトロであるが、但しXとYの一方が水素であり、XとYの他方が水素以外であることを条件としている]の化合物、又は製薬上受け入れられるその塩類の製法であって、式

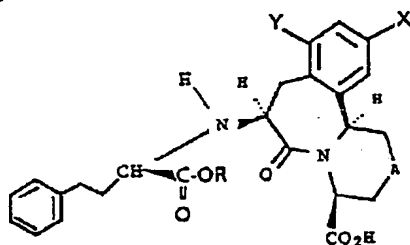
【化3】



【式中A、X、及びYは上に定義されたとおりであり、Phはフェニルである】の化合物を酸又は還元剤と反応させることを含めてなる方法。

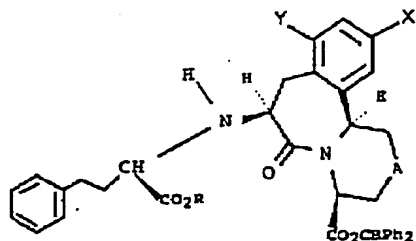
【請求項24】 式

【化4】



【式中Aはメチレン、酸素、硫黄、又はN-Bであり、ここでBはR₁又はCOR₂であって、R₁はC₁-4アルキル、又はAr-Z基であり、Arはアリールで、ZはC₆-C₄アルキルであり、R₂は-CF₃、C₁-C₆アルキル、又はAr-Z基であり；RはC₁-4アルキルであり；またXとYは各々独立に水素又はニトロであるが、但しXとYの一方が水素であり、XとYの他方が水素以外であることを条件としている】の化合物、又は製薬上受け入れられるその塩類の製法であって、式

【化5】

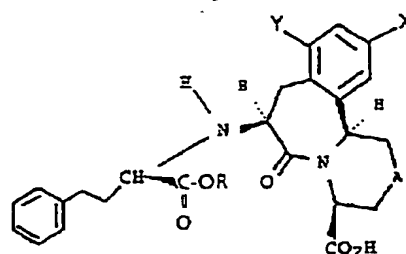


【式中A、X、及びYは上に定義されたとおりであり、Phはフェニルである】の化合物を酸又は還元剤と反応させることを含めてなる方法。

【請求項25】 式

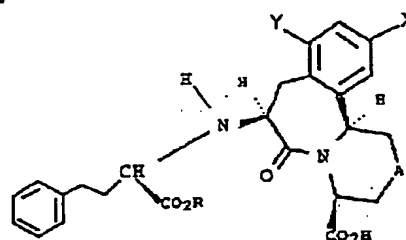
【化6】

4



【式中AはN-Hであり；Rは水素又はC₁-4アルキルであり；XとYは各々独立に水素、ニトロ、又はアミノであるが、但しXとYの一方が水素であり、XとYの他方が水素以外であることを条件としている】の化合物、又は製薬上受け入れられるその塩類の製法であって、式

【化7】



【式中AはN-COR₂であって、ここでR₂は-CF₃、C₁-C₆アルキル、又はAr-Z基であり、ここでArはアリール、ZはC₆-C₄アルキルである】の化合物を塩基と反応させることを含めてなる方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ACEの阻害剤として有用な新規なアミノ及びニトロ含有三環式化合物類に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明化合物類はアンジオテンシン変換酵素(ACE)の阻害剤である。ACEはアンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの変換を触媒するペプチジルペプチダーゼである。アンジオテンシンIIは副腎皮質によるアルドステロン分泌をも刺激する強力な血管収縮剤である。

【0003】ACEの阻害はアンジオテンシンIIの水準を低下させるため、それによって起こる血管収縮、高血圧、及び高アルドステロン血症効果を抑制する。ACEの阻害は高血圧と慢性うっ血性心不全のような病状にかかっている患者の処置に有用であることが知られている【ウィリアム・W・ダグラス(William W. Douglas)、「ポリペプチド類 - アンジオテンシン、血漿キニン類、及びその他」、『グッドマン&ギルマン：治療法の薬理学的基礎』第27章、652-3頁(第7版、1985年、マクミラン出版社、ニューヨーク州ニューヨーク)を参照のこと】。更に、ACE阻害剤が認識障害の治療に有用であることが明らかになった【ドイツ出願番号第3901-2

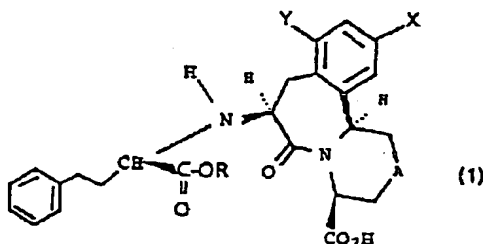
91-A、1989年8月3日公開]。

【0004】フリン (Flynn) ら [J. Amer. Chem. Soc. 109巻7914-15頁 (1987年)] またフリン及びベイト (Beight) [欧州特許出願第0 249 223 A2 (1987年12月16日公開)] に記述されているような三環式化合物類は、ACE阻害剤として知られている。本発明化合物類は、三環構造の芳香族部分の上にアミノ又はニトロ置換基をもつことで、これらの三環式ACE阻害剤とは異なる。

【0005】本発明のアミノ又はニトロ置換化合物類が、同様な構造のその他のACE阻害剤に比べて予想外に持続的な活性期間をもつことが、今や発見された。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は式 (1) (化8)



【式中Aはメチレン、酸素、硫黄、又はN-Bであり、ここでBはR₁又はCOR₂であって、R₁は水素、C₁-4アルキル、又はAr-Z-基であり、Arはアリールで、ZはC₀-C₄アルキルであり、R₂は-CF₃、C₁-C₁₀アルキル、又はAr-Z-基であり；Rは水素又はC₁-4アルキルであり；またXとYは各々独立に水素、ニトロ、又はアミノであるが、但しXとYの一方が水素であり、XとYの他方が水素以外であることを条件としている】の化合物、又は製薬上受け入れられるその塩類を提供している。

【0007】本発明は、式 (1) 化合物のACE阻害有効量を必要な患者に投与することを含めてなる、上記の患者でACEを阻害する方法を提供している。

【0008】本発明は、更に不活性担体と混合又はその他の形で組合わされた式 (1) 化合物の検定可能量を含めてなる組成物を提供している。また、本発明は一つ以

上の製薬上受け入れられる担体又は付形剤と混合又は別の形で組合わされた式 (1) 化合物の免疫抑制有効量を含めてなる製剤組成物を提供している。

【0009】

【課題を解決する手段】本明細書で使用される用語の「C₁-C₄アルキル」は1-4個の炭素原子の直鎖又は分枝鎖ヒドロカルビル基をさし、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、第三ブチル等を包含する。用語「C₁-C₁₀アルキル」は1-10個の炭素原子の直鎖及び分枝鎖ヒドロカルビル基をさし、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、第三ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、2,3-ジメチル-2-ブチル、ヘプチル、2,2-ジメチル-3-ペンチル、2-メチル-2-ヘキシル、オクチル、4-メチル-3-ヘプチル等を包含する。用語「ハロゲン」、「ハロ」、「ハライド」又は「X」は塩素、臭素、又はヨウ素原子をさす。

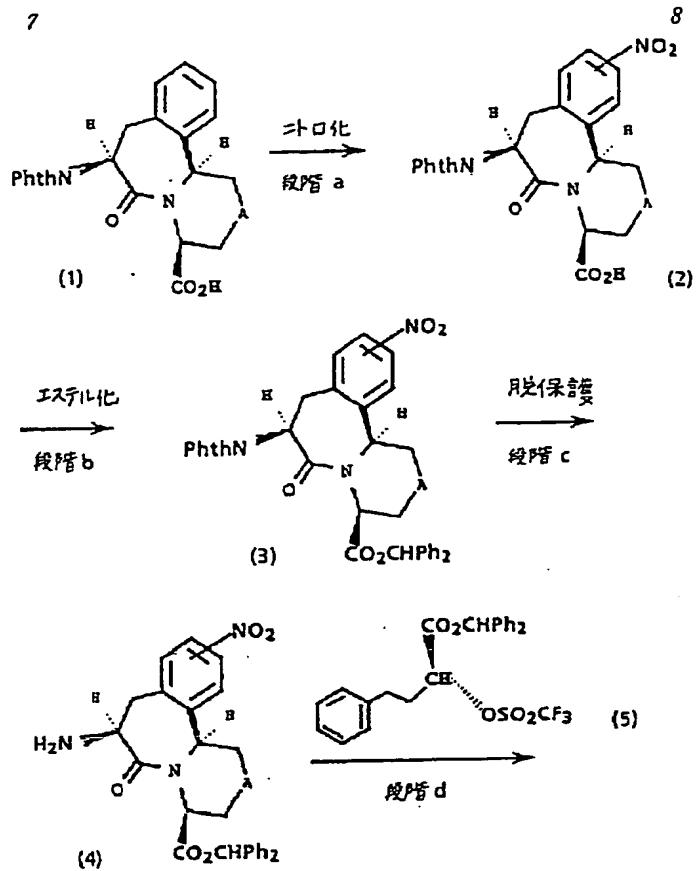
【0010】本明細書で使用される用語の「Ar-Z-」は、Arがアリール基で、ZがC₀-C₄アルキルの場合の基をさす。用語「Ar」はメチレンジオキシ、ヒドロキシ、C₀-C₄アルコキシ、フルオロ及びクロロからなる群から選ばれる1-3個の置換基で置換された、又は置換されないフェニル又はナフチル基をさす。用語「C₀-C₄アルキル」は0-4個の炭素原子の飽和直鎖又は分枝鎖ヒドロカルビル基をさし、結合、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、第三ブチル等を包含する。用語「Ar-Z-」の範囲内に特に含まれるものは、フェニル、ナフチル、フェニルメチル又はベンジル、フェニルエチル、p-メトキシベンジル、p-フルオロベンジル、及びp-クロロベンジルである。

【0011】Rが水素である場合の式 (1) 化合物類は、当業者に周知の認められた手順及び技法を利用して調製できる。これらの化合物を調製するための一般的な合成経路は反応経路Aに記述されている。ここで他に指示がなければ、すべての置換基はすでに定義されている。

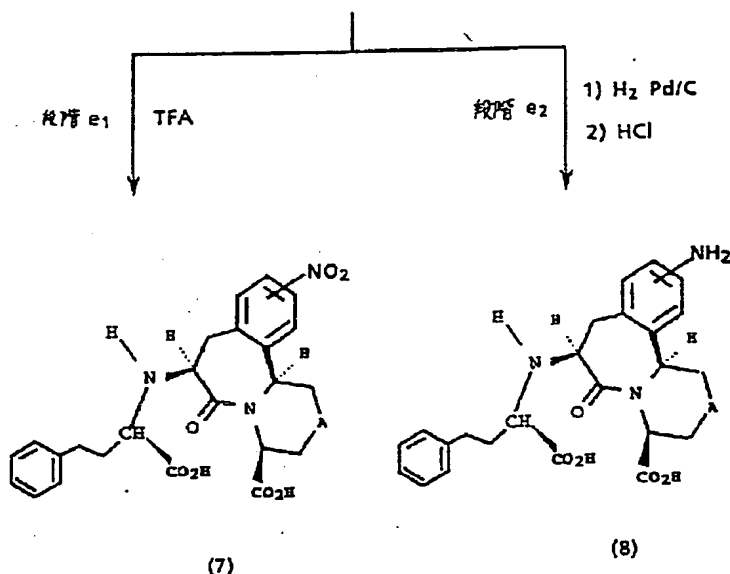
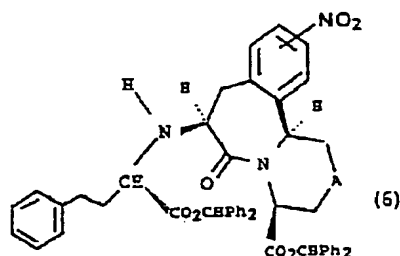
反応経路A

【化9】

(5)



【化10】



経路Aは、Rが水素の場合の式(1)化合物類をつくるための一般的な合成経路を提供している。

【0012】段階aで、構造(1)の適当なフタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸化合物をニトロ化する、構造(2)の対応する9-ニトロ及び11-ニトロ/フタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸化合物類の混合物を生ずる。

【0013】例えば、構造(1)の適当なフタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸化合物をニトロニウムテトラフルオロボレートのようなニトロ化剤のモル過剰量と接触させる。典型的には反応体は、塩化メチレンのような適当な有機溶媒中で接触させる。反応体は典型的には、10-50時間にわたり、-60~10℃の温度範囲で一緒に

【0014】段階bで、構造(2)の個々の適当な9-ニトロ及び11-ニトロ/フタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸化合物類をエステル化すると、構造(3)の対応する個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/フタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステ

ル化合物類を生ずる。

【0015】例えば、構造(2)の個々の適当な9-ニトロ及び11-ニトロ/フタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸化合物類を、ジフェニルジアゾメタンのような適当なジフェニルメチル化剤の1モル当量と接触させる。典型的には、塩化メチレンのような適当な有機溶媒中で反応体を接触させる。典型的には室温で1-10日間、反応体を一緒にかきまぜる。構造(3)の対応する個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/フタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類は、溶媒蒸発によって反応帯域から回収される。これらをシリカゲルクロマトグラフィによって精製できる。

【0016】段階cで、構造(3)の適当な個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/フタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類のフタルイミド保護基を除去すると、構造(4)の対応する個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/アミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類を生ずる。

【0017】例えば、構造(3)の適当な個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/フタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類をヒドラジン-水塩のモル過剰量と接触させる。典型的には、メタノールのような適当なプロトン性有機溶媒中で反応体を

接触させる。典型的には室温で5-24時間にわたって、反応体を一緒にかきまぜる。構造(4)の対応する個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/アミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類を溶媒蒸発によって反応帯域から回収し、 CHCl_3 中に再溶解し、フタルヒドラジドを除くために濾過し、真空中で CHCl_3 を除去する。

【0018】段階dで、構造(4)の適当な個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/アミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類のアミノ官能基を(R)-2-トリフルオロメタンスルホニル-4-フェニル酪酸ジフェニルメチルエステル(5)でアルキル化すると、構造(6)の対応する個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/[1-(カルボジフェニルメトキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類を生ずる。

【0019】例えば、構造(4)の適当な個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/アミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類をモル過剰量の(R)-トリフルオロメタンスルホニル-4-フェニル酪酸ジフェニルメチルエステル(5)及びモル過剰量のプロトンスポンジのような強力な非親核性塩基と接触させる。典型的には、塩化メチレンのような適当な有機溶媒中で反応体を接触させる。典型的には室温で10-30時間、反応体を一緒にかきまぜる。構造(6)の対応する個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/[1-(カルボジフェニルメトキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類は、シリカゲルクロマトグラフィによって反応帯域から回収される。

【0020】段階eで、構造(6)の個々の適当な9-ニトロ及び11-ニトロ/[1-(カルボジフェニルメトキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類のジフェニルメチルエステル官能基を加水分解すると、構造(7)の対応する個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/[1-(カルボキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸化合物類を生ずる。

【0021】例えば、構造(6)の個々の適当な9-ニトロ及び11-ニトロ/[1-(カルボジフェニルメトキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類をトリフルオロ酢酸のような酸のモル過剰量と接触させる。典型的には、塩化メチレンのような適当な有機溶媒中で反応体を接触させる。典型的には室温で1-24時間、反応体を一緒にかきまぜる。構造(7)の対応する個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/[1-(カルボキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸化合物類は、溶媒除去と、非極性副生物を除くためのすり碎きに続いて、必要な場合、逆相HPLCによって、反応帯域から回収される。

【0022】段階eで、ジフェニルメチルエステルの水添分解と同時に、構造(6)の個々の適当な9-ニトロ及び11-ニトロ/[1-(カルボキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類

のニトロ官能基を還元すると、構造(8)の対応する個々の9-アミノ及び11-アミノ/[1-(カルボキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸化合物類を生ずる。

【0023】例えば、構造(6)の個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/[1-(カルボキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類を10%パラジウム/炭素のような触媒量の水素添加触媒と接触させる。典型的には、テトラヒドロフラン/水のような適当な溶媒混合物中で反応体を接触させる。典型的には、室温で35-45 psiの水素雰囲気下に、4-24時間にわたって反応体を振とうする。構造(8)の個々の9-アミノ及び11-アミノ/[1-(カルボキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸化合物類は、溶媒蒸発によって反応帯域から回収される。次に、これらをその二塩酸塩に変換し、ジフェニルメタンを除くためにヘキサンですり碎く。

【0024】Aが N-COR_2 である場合の式(1)化合物類では、構造(7)の適当な個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/[1-(カルボキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸化合物類又は構造(8)の適当な個々の9-アミノ及び11-アミノ/[1-(カルボキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸化合物類の N-COR_2 基を、水酸化リチウムのような、この技術で周知の認められた手法及び手順によって開裂すると、AがNHである場合の対応する式(1)化合物類を生ずる。

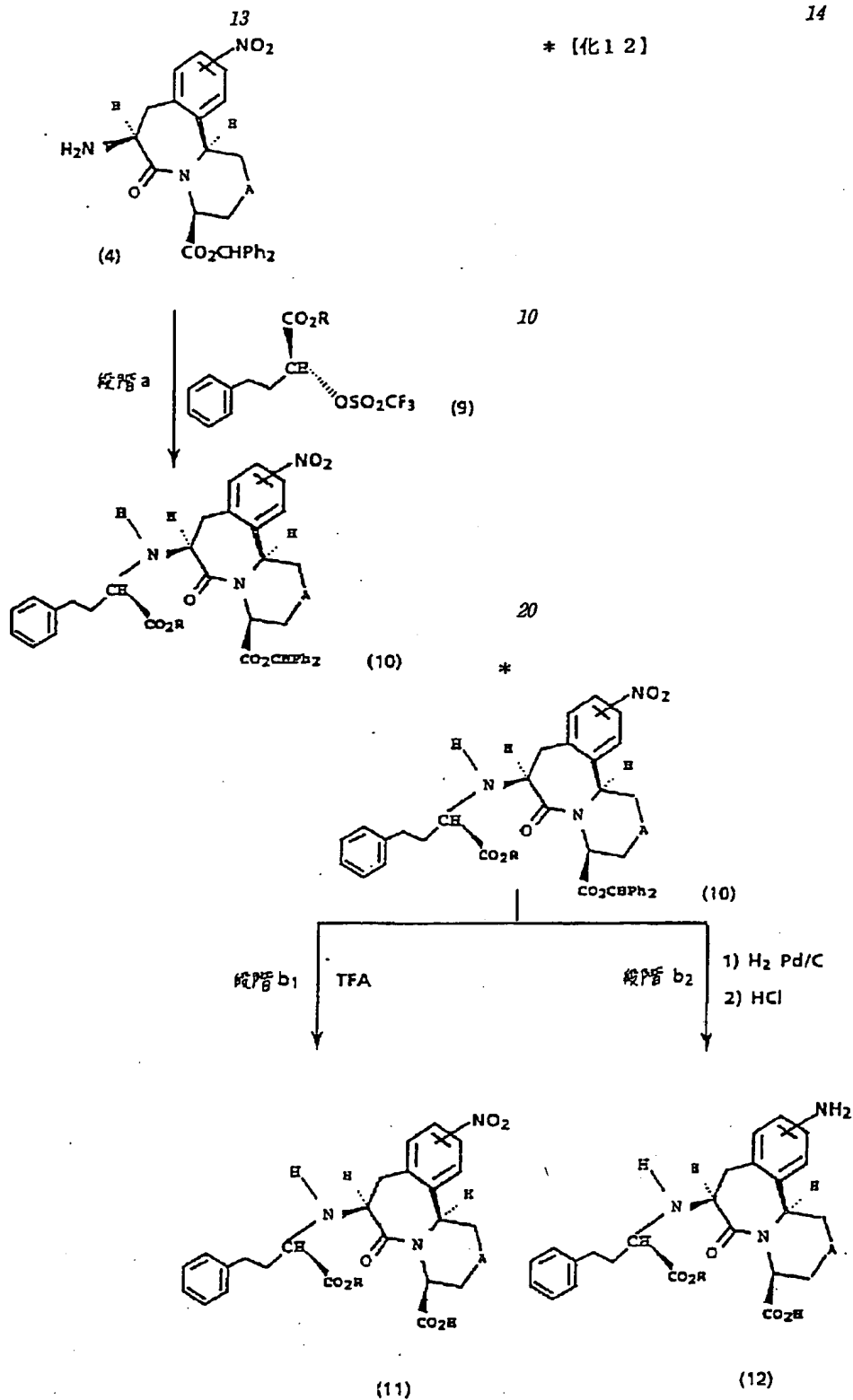
【0025】Rが C_{1-4} アルキルである場合の式(1)化合物類は、当業者に周知の認められた手順及び手法を利用して調製できる。これらの化合物類を調製するための一般的な合成経路は、経路Bに説明されている。ここで他に注意がなければ、すべての置換基はすでに定義されている。

反応経路B

【化11】

(8)

*【化12】



【0026】経路Bは、RがC₁₋₄アルキルである場合の式(1)化合物類を調製するための一般的な合成経路を提供している。

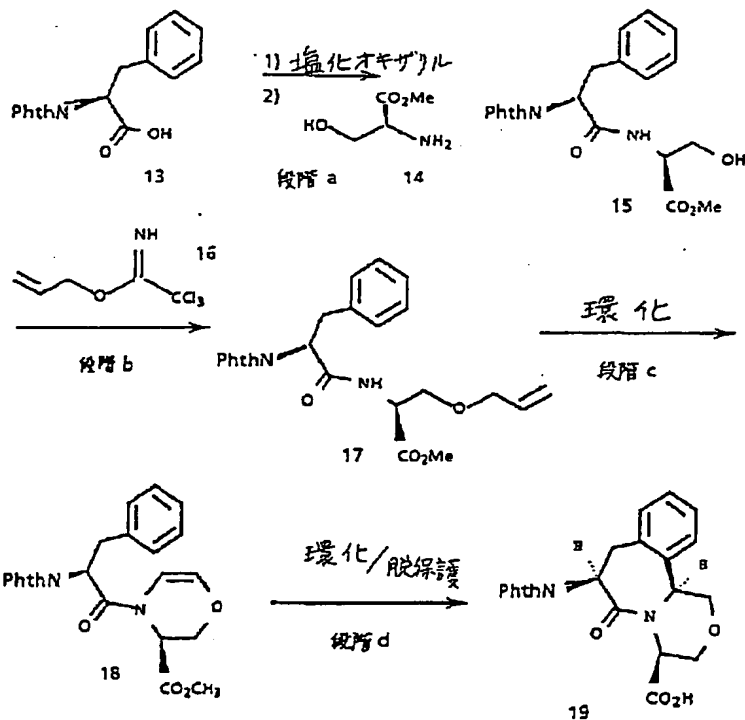
【0027】段階aで、構造(4)の適当な個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/アミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類のアミノ官能基が(R)-2-トリフル

15

オロメタンスルホニル-4-フェニル酪酸C₁-4アルキルエステル(9)でアルキル化されると、経路A、段階dにすでに述べたとおり、構造(10)の対応する個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/[1-(カルボアルコキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類を生ずる。

【0028】段階b₁で、構造(10)の適当な個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/[1-(カルボアルコキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類のカルボン酸ジフェニルメチルエステル官能基を加水分解すると、経路A、段階e₁ですでに述べたとおり、構造(11)の対応する個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/[1-(カルボアルコキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸化合物類を生ずる。

【0029】段階b₂で、構造(10)の適当な個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/[1-(カルボアルコキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物類のニトロ官能基を、ジフェニルメチルエステル水添分解で同時に還元すると、経路A、段階e₂ *



【0032】経路Cは、Aが0である場合の構造1のフタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸化合物類を調製するための一般的な合成手順を提供している。

【0033】段階aで、構造(13)の適当なフタルイミド封鎖された(S)-フェニルアラニン誘導体を対応する酸塩化物に変換し、次に構造(14)の適当なL-セリンメチルエステルと反応させると、構造(15)の対応する1-オキソ-3-フェニルプロピル-L-セリンメチルエステルを生ずる。

16

*ですでに述べたとおり、構造(12)の対応する個々の9-アミノ及び11-アミノ/[1-(カルボアルコキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸化合物類を生ずる。

【0030】AがN-COR₂である場合の式(1)化合物類では、構造(11)の適当な個々の9-ニトロ及び11-ニトロ/[1-(カルボアルコキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸化合物類又は構造(12)の適当な個々の9-アミノ及び11-アミノ/[1-(カルボアルコキシ)-3-フェニル]プロピルアミノ/カルボン酸化合物類のN-COR₂基を、水酸化リチウムのような、この技術で周知の認められた手法及び手順によって開裂すると、AがNHである場合の式(1)の対応する化合物類を生ずる。

【0031】Aが0である場合の構造1のフタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸化合物類は、反応経路Cに記述されたとおりに調製できる。経路Cで、他に注意がなければ、全置換基はすでに定義されている。反応経路C

【化13】

【0034】例えば、構造(13)の適当なフタルイミド封鎖された(S)-フェニルアラニン誘導体を塩化メチレンのような適当な非プロトン性溶媒中で塩化オキサリルと反応させることができる。次に、生ずる酸塩化を、ジメチルホルムアミドのような適当な非プロトン性溶媒中でN-メチルモルホリンを使用して、構造(14)の適当なL-セリンメチルエステルとカップリングさせると、構造(15)の適当な1-オキソ-3-フェニルプロピル-L-セリンメチルエステルを生ずる。

17

【0035】段階bで、構造(15)の適当な1-オキソ-3-フェニルプロピル-L-セリンメチルエステルのヒドロキシ官能基を構造(16)のアリルイミデートでアリル化すると、構造(17)の対応する1-オキソ-3-フェニルプロピル-L-セリン-0-アリルメチルエステルを生ずる。

【0036】例えば、構造(15)の適当な1-オキソ-3-フェニルプロピル-L-セリンメチルエステルを2モル当量の構造(16)のアリルイミデート及び1モル当量のトリフルオロメタンスルホン酸のような適当な酸と接触させる。典型的には、塩化メチレン/シクロヘキサンのような適当な有機溶媒混合物中で反応体を接触させる。典型的には室温で2-24時間、反応体を一緒にかきまぜる。構造(17)の1-オキソ-3-フェニルプロピル-L-セリン-0-アリルメチルエステルは、この技術で知られたとおりに、抽出法によって反応帯域から回収される。これをシリカゲルクロマトグラフィ又は結晶化によって精製できる。

【0037】段階cで、構造(17)の適当な1-オキソ-3-フェニルプロピル-L-セリン-0-アリルメチルエステルを環化すると、構造(18)の対応する(4S)-エナミンを生ずる。

【0038】例えば、構造(17)の1-オキソ-3-フェニルプロピル-L-セリン-0-アリルメチルエステルを初めにモル過剰量のオゾン/酸素混合物と接触させる。典型的には、反応体を塩化メチレン/メタノールのような適当な有機溶媒混合物中で接触させる。典型的には、5分な

18

いし30分にわたり、又は青色が持続するまで、-78℃ないし-40℃の温度範囲で、反応体をかき混ぜる。過剰量の硫化メチルで反応を停止させ、中間体アルデヒド化合物を、この技術で知られたとおりに抽出法によって反応帯域から回収する。

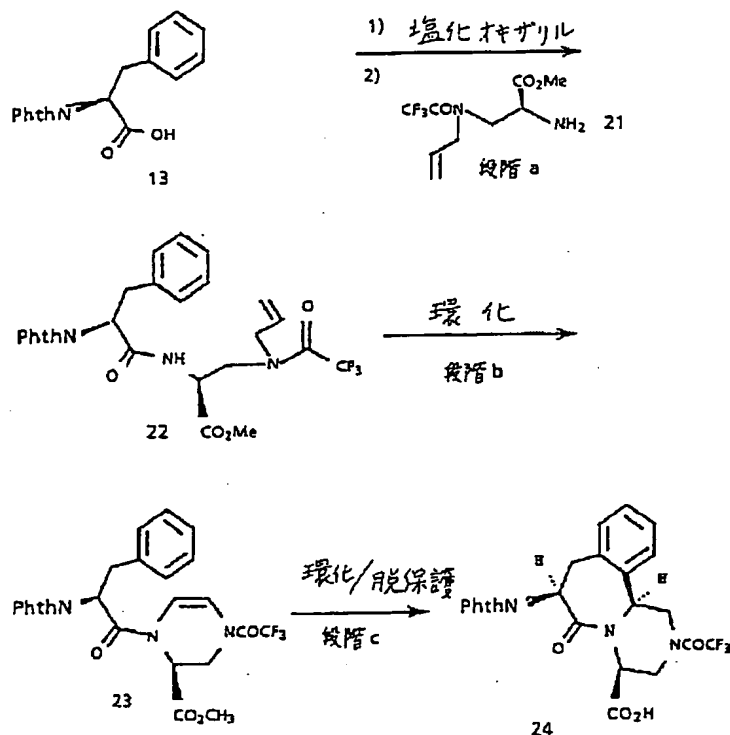
【0039】次に、塩化メチレンのような適当な非プロトン性溶媒中で中間体アルデヒド化合物をトリフルオロ酢酸と接触させると、構造(18)の対応する(4S)-エナミンを生ずる。

【0040】段階dで、酸触媒されたフリーデル・クラフト反応によって、構造(18)の(4S)-エナミンを環化し、メチルエステル官能基を除くと、構造(19)の対応するフタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸化合物を生ずる。例えば、構造(18)の適当な(4S)-エナミンは、塩化メチレンのような適当な非プロトン性溶媒中でトリフルオロメタンスルホン酸と無水トリフルオロ酢酸との混合物での処理によって、構造(19)の対応するフタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸化合物に変換できる。

【0041】AがN-Bである場合の構造1のフタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸化合物類は、反応経路Dに記述されたとおりに調製できる。経路Dで、他に注意がなければ、全置換基はすでに定義されている。

反応経路D

【化14】

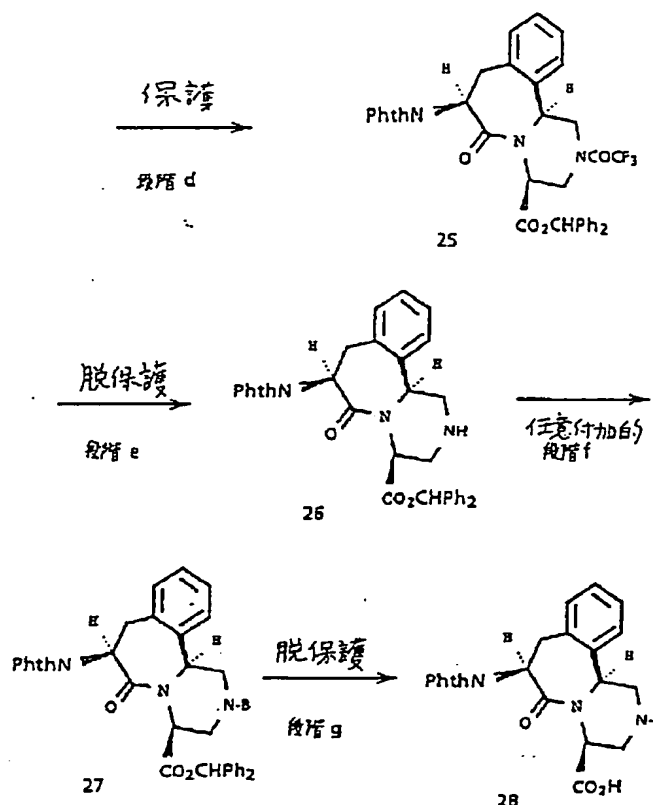


【化15】

50

19

20



【0042】経路Dは、AがN-Bである場合の構造1のフタルイミド保護されたアミノ／カルボン酸化合物類をつくるための代わりの一般的な合成手順を提供している。

【0043】段階aで、構造(13)の適当なフタルイミド封鎖された(S)-フェニルアラニン誘導体を対応する酸塩化物に変換し、次に構造(21)の適当な3-トリフルオロアセチルアミノ-3-アリル-L-2-アミノプロピオン酸メチルエステルと反応させると、経路C、段階aですでに述べたとおりに、構造(22)の対応する1-オキソ-3-フェニルプロピル-N-トリフルオロアセチル-N-アリル-L-アミノ酸メチルエステルを生ずる。

【0044】段階bで、構造(22)の適当な1-オキソ-3-フェニルプロピル-N-トリフルオロアセチル-N-アリル-L-アミノ酸メチルエステルを環化させると、経路C、段階cですでに述べたとおりに、構造(23)の対応するエナミンを生ずる。

【0045】段階cで、構造(23)の適当な(4S)-エナミンを環化させると、経路C、段階dですでに述べたとおりに、構造(24)の対応するフタルイミドで保護されたアミノ／カルボン酸化合物を生ずる。

【0046】任意付加的に存在してもよい段階dで、任意付加的に存在してもよい段階e及びfを実施するために、構造(24)のフタルイミドで保護されたアミノ／カルボン酸化合物のカルボキシ官能基を再エステル化する

必要がある。例えば、構造(24)のフタルイミドで保護された粗製アミノ／カルボン酸化合物をジメチルホルムアミドのような適当な非プロトン性溶媒中で、炭酸セシウムのような非親核性塩基とともにプロモジフェニルメタンで処理すると、構造(25)の対応するフタルイミド保護されたアミノ／カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物を生ずる。

【0047】任意付加的に存在してもよい段階eで、構造(25)の適当なフタルイミド保護されたアミノ／カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物のトリフルオロアセテート保護基を、この技術で知られたとおりに、水酸化リチウムのような塩基で除去すると、構造(26)の対応するフタルイミド保護されたアミノ／カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物を生ずる。

【0048】任意付加的に存在してもよい段階fで、構造(26)のフタルイミド保護されたアミノ／カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物の遊離アミノ官能基を、この技術で知られた手法及び手順によってアルキル化又はアシル化すると、BがR1又はCOR₂である場合の構造(27)の対応するフタルイミド保護されたアミノ／カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物を生じ、これを経路Aで使用できる。

【0049】段階gで、構造(25)の適当なフタルイミド保護されたアミノ／カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物、構造(26)の適当なフタルイミド保護され

21

たアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物、又は構造(27)の適当なフタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸ジフェニルメチルエステル化合物のジフェニルメチルエステル官能基を除去すると、経路A、段階e₁にすでに記述されたとおりに、構造(28)の対応するフタルイミド保護されたアミノ/カルボン酸化合物を生ずる。

【0050】経路A〜Dで使用される出発材料は、当業者に容易に入手できる。例えば、XがSである場合の構造1のある三環式アミノ化合物類は、欧州特許0 249 22 3号(1987年12月16日)に記述されており、Aがメチレンである場合の構造1のあるその他の三環式アミノ化合物類は、フリン及びベイトの欧州特許出願#34533A EP(1987年6月11日)に記述されているとおりに調製できる。ジフェニルジアゾメタンはOrg. Syn., Coll. Vol. (III), 351に記述されている。ある(R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸エステル類は、フリン及びベイトの合衆国特許第4,837,354号(1989年6月6日)に記述されている。エチル(R)-2-トリフルオロメタンスルホニル-4-フェニルブチレートは、Tetrahedron Lett. 25巻1143-46頁(1984年)に記述されている。

【0051】

【実施例】以下の実施例は反応経路A〜Dに述べた典型的な合成を提示している。これらの実施例は例示的なものとしてのみ理解されるべきで、いかなる形でも本発明の範囲を制限する意図のものではない。本明細書で使用する以下の用語は、指定の意味をもっている。「g」はグラムをさす。「mmol」はミリモルをさす。「ml」はミリリットルをさす。「bp」は沸点をさす。「°C」は摂氏の度をさす。「mmHg」は水銀のミリメートルをさす。「μl」はマイクロリットルをさす。「μg」はマイクログラムをさす。また「μM」はマイクロモルをさす。

実施例1 [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸

【0052】経路A、段階a: [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸及び[4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸

[4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸(1.46 g, 3.5 mmol)を塩化メチレン(10 ml)に溶解し、-60°Cに冷却する。塩化メチレン(15 ml)中のニトロニウムテトラフルオロボレート

22

(スルホラン中0.5M溶液25 ml, 12.5 mmol)の溶液を滴加する。34時間に10°Cに徐々に温める。塩化メチレン(75 ml)と水(75 ml)との間で分配する。水相を分離し、塩化メチレン(50 ml)で抽出する。有機相を一括にし、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を真空中で蒸発させる。フラッシュ・シリカゲル・クロマトグラフィ(1:1酢酸エチル/ヘキサン→5%酢酸を加えた1:1酢酸エチル/ヘキサン→5%酢酸を加えた2:1酢酸エチル/ヘキサン)で精製、分離すると、11-ニトロ表題化合物(1.01 g, 64.3%)及び9-ニトロ表題化合物(0.43 g, 27.4%)を茶色のフォームとして生ずる。

【0053】経路A、段階b: [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

[4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸(674 mg, 1.50 mmol)を塩化メチレン(1 ml)に溶解する。ジフェニルジアゾメタン(291 mg, 1.50 mmol)を加え、数日間放置すると、その間に塩化メチレンが蒸発する。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ(40%酢酸エチル/ヘキサン→55%酢酸エチル/ヘキサン)で精製すると、表題化合物を白色フォーム(613 mg, 66%)として生ずる。

分析: C₃₆H₂₉N₅O₇の計算値: C, 70.23; H, 4.75; N, 6.83; 測定値: C, 70.23; H, 4.77; N, 6.63。

【0054】経路A、段階c: [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-アミノ-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

[4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(200 mg, 0.324 mmol)をメタノール(6 ml)中でスラリー化し、ヒドラジン水和物(メタノール中1M溶液1.0 ml, 1.0 mmol)を加える。室温でアルゴン雰囲気下に20時間かきまぜる。塩化メチレン(30 ml)で希釈し、2時間かきまぜる。濾過し、真空中で濃縮する。残留物を塩化メチレン中に取り上げ、再び濾過する。濾液を水洗、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を真空中で蒸発させると、表題化合物を黄色のフォーム(165mg)として生ずる。

【0055】経路A、段階d: [4S-[4α,7α(R*),12bβ]]-7-[[S-1-[カルボジフェニルメトキシ]-3-フェニルプロピル]アミノ]-1,2,3,4,6,7,8,12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2,1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

(R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸エチルエステル(4.1

23

6 g, 20 mmol) をメタノール (40 ml) に溶解する。1N 水酸化リチウム (25 ml, 25 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下に3.5時間かきまぜる。1N塩酸 (25 ml) で酸性化し、塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチル (3x25 ml) で抽出する。有機相を一緒にし、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空中で蒸発させる。残留物を塩化メチレン (20 ml) 中に取り上げ、ジフェニルジアゾメタン (3.36 g, 17.3 mmol) を加える。一夜かきまぜ、飽和炭酸水素ナトリウム (2X) で洗う。乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空中で蒸発させ、再結晶 (塩化メチレン/ヘキサン、次に再びシクロヘキサン) させると、(R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸ジフェニルメチルエステルを白色針晶 (2.3 g, 38%) として生ずる。mp 82-84°C。

分析: C₂₃H₂₁O₃ の計算値: C, 79.74; H, 6.40; 測定値: C, 79.76; H, 6.41。

【0056】(R)-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸ジフェニルメチルエステル (1.38 g, 4.0 mmol) を塩化メチレン (12 ml) に溶解する。ピリジン (0.32 ml, 4 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下に置き、-10°C に冷却する。塩化メチレン (2ml) 中の無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.673 ml, 4.0 mmol) の溶液を滴加する。-10°C ~ -20°C に2時間かきまぜ、ヘキサン (10 ml) で希釈し、濾過する。溶媒を真空中で蒸発させると、(R)-2-トリフルオロメタンスルホン-4-フェニル酪酸ジフェニルメチルエステルを生ずる。

【0057】[4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-アミノ-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル (158 mg, 0.632 mmol) とプロトンスポンジ (138 mg, 0.648 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶解する。塩化メチレン (2 ml) 中の(R)-2-トリフルオロメタンスルホン-4-フェニル酪酸ジフェニルメチルエステル (309 mg, 0.648 mmol) の溶液を加える。室温でアルゴン雰囲気下に26時間かきまぜる。フラッシュ・シリカゲル・クロマトグラフィ (30%酢酸エチル/ヘキサン → 50%酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、表題化合物を黄色のフォーム (178 mg, 67.2%) として生ずる。

分析: C₅₁H₄₇N₃O₇ の計算値: C, 75.25; H, 5.82; N, 5.16; 測定値: C, 74.10; H, 5.82; N, 4.87。

【0058】経路A、段階e₁: [4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸 [4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-[(S-1-[カルボジフェニルメトキシ]-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル (39 mg, 0.045 mmol) を塩化メチレン (1 ml) に溶解する。トリフルオロ酢酸 (1 ml) とアニソール (0.

24

2 ml) を加える。アルゴン雰囲気下に3時間放置する。塩化メチレンと1N塩酸との間で分配する。水相を分離し、凍結乾燥する。高圧液体クロマトグラフィ (22.5 cm x 250 cm ヴァイダック C-18 カラム上で0.1%トリフルオロ酢酸を加えた25%メタノールにより、毎分15 mlの速度で溶離) によって精製すると、表題化合物 (18 mg, 72%) を生ずる。

【0059】実施例2 [4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩

[4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-[(S-1-[カルボジフェニルメトキシ]-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル (52 mg, 0.064 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解する。10%パラジウム/炭素 (18 mg) と水 (3 ml) を加える。水素44 psi下に室温で20時間振とうする。濾過し、溶媒を真空中で蒸発させる。残留物を1N塩酸中に取り上げ、濾過し、次に凍結乾燥すると、表題化合物 (25 mg, 74%) を生ずる。

【0060】実施例3 [4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸

経路A、段階b: [4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-[1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル [4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-[1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (795 mg, 1.77 mmol) を塩化メチレン (2ml) に溶解する。ジフェニルジアゾメタン (350 mg, 1.78 mmol) と塩化メチレン (5 ml) を加える。8時間放置する。残留物をシリカゲル・クロマトグラフィ (35%酢酸エチル/ヘキサン → 50%酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、表題化合物を白色フォーム (756 mg, 69.4%) として生ずる。

【0061】経路A、段階c: [4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-アミノ-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

[4S-[4α, 7α(R*), 12bβ]]-7-[1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル (756 mg, 1.23 mmol) をメタノール (5 ml) 中でスラリー化し、ヒドラジン水和物 (メタノール中1M溶液4.0 ml, 4.0 mmol) を加える。室温でアルゴン雰囲気下に10

25

分かきまぜ、次に温めて90分還流させる。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を塩化メチレンと一緒に20分かきまぜる。濾過し、濾液を水洗し、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を真空中で蒸発させると、表題化合物を黄色のフィルム(610 mg, 100%)として生ずる。

【0062】経路A、段階d: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-[カルボジフェニルメトキシ]-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-アミノ-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(90 mg, 0.18 mmol)とプロトンスポンジ(250 mg, 1.12 mmol)を塩化メチレン(5 ml)に溶解する。塩化メチレン(6 ml)中の(R)-2-トリフルオロメタンスルホン-4-フェニル酪酸ジフェニルメチルエステル(520 mg, 1.17 mmol)の溶液を加える。室温でアルゴン雰囲気下に22時間かきまぜる。シリカゲル・クロマトグラフィ(30%酢酸エチル/ヘキサン)で精製すると、表題化合物(105 mg, 72%)を生ずる。

分析: C₅₁H₄₇N₃O₇の計算値: C, 75.25; H, 5.82; N, 5.16; 測定値: C, 74.84; H, 5.84; N, 4.84。

【0063】経路A、段階e₁: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸塩酸塩

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-[カルボジフェニルメトキシ]-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(52 mg, 0.063 mmol)を塩化メチレン(2 ml)に溶解する。トリフルオロ酢酸(1 ml)とアニソール(0.2 ml)を加える。アルゴン雰囲気下に2時間放置する。塩化メチレンと9:1水/メタノールとの間で分配する。有機相を分離し、追加の9:1水/メタノール(10 ml)で抽出する。水相を分離し、塩化メチレン(3x10 ml)で洗う。水相を分離し凍結乾燥すると、表題化合物を白色粉末(24.6 mg, 74.5%)として生ずる。

【0064】実施例4 [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-11-アミノ-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩
[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-[カルボジフェニルメトキシ]-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(56 mg, 0.069 mmol)をテトラヒドロフラン(6 m

26

l)に溶解する。10%パラジウム/炭素(20 mg)と水(3 ml)を加える。水素45 psi下に室温で5時間振とうする。濾過し、濾液を1N塩酸と塩化メチレンとの間で分配する。水相を分離し、凍結乾燥すると、表題化合物(35.3 mg, 98%)を生ずる。

【0065】実施例5 [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸

10 経路B、段階a: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-アミノ-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(596 mg, 1.23 mmol)とプロトンスポンジ(296 mg, 1.25 mmol)を塩化メチレン(10 ml)に溶解する。塩化メチレン(6 ml)中の(R)-2-トリフルオロメタンスルホン-4-フェニル酪酸エチルエステル(428 mg, 1.25 mmol)の溶液を加える。室温でアルゴン雰囲気下に一夜かきまぜる。シリカゲル・クロマトグラフィで精製すると、表題化合物を生ずる。

【0066】経路B、段階b₁: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(42.5 mg, 0.063 mmol)を塩化メチレン(2 ml)に溶解する。トリフルオロ酢酸(1 ml)とアニソール(0.2 ml)を加える。アルゴン雰囲気下に2時間放置する。塩化メチレンと9:1水/メタノールとの間で分配する。有機相を分離し、追加の9:1水/メタノール(10 ml)で抽出する。水相を一緒にし、塩化メチレン(3x10 ml)で洗う。水相を分離し凍結乾燥すると、表題化合物を生ずる。

40 【0067】実施例6 [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-9-アミノ-7-[(1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(260 mg, 385 mmol)をエタノール(7 ml)に溶解する。炭酸ガス雰囲気下に10%パラジウム/炭素を加える。水素42 psi下に室温で5.5時間振とうする。濾過し、溶媒を真空中

27

で蒸発させる。残留物を1N塩酸(2 ml)中に取り上げ、水(10 ml)で希釈する。塩化メチレン(3x5 ml)で洗い、水相を凍結乾燥すると、表題化合物を生ずる。

【0068】実施例7 [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸

経路B、段階a: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-アミノ-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(596 mg, 1.23 mmol)とプロトンスポンジ(296 mg, 1.25 mmol)を塩化メチレン(10 ml)に溶解する。塩化メチレン(6 ml)中の(R)-2-トリフルオロメタンスルホン-4-フェニル酪酸エチルエステル(428 mg, 1.25 mmol)の溶液を加える。室温でアルゴン雰囲気下に一夜かきまぜる。シリカゲル・クロマトグラフィ(35%酢酸エチル/ヘキサン)で精製すると、表題化合物を薄黄色のフォーム(591 mg, 71.1%)として生ずる。mp 75-80°C。

分析: C₄₀H₄₁N₅O₇の計算値: C, 71.09; H, 6.12; N, 6.22; 測定値: C, 70.81; H, 5.98; N, 6.13。

【0069】経路B、段階b₁: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(42.5 mg, 0.063 mmol)を塩化メチレン(2 ml)に溶解する。トリフルオロ酢酸(1 ml)とアニソール(0.2 ml)を加える。アルゴン雰囲気下に2時間放置する。塩化メチレンと9:1水/メタノールとの間で分配する。有機相を分離し、追加の9:1水/メタノール(10ml)で抽出する。水相を一緒にし、塩化メチレン(3x10 ml)で洗う。水相を分離し、凍結乾燥すると、表題化合物を生ずる。

【0070】実施例8 [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-11-アミノ-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(260 mg, 385 mmol)をエタノール(7 ml)に溶解する。炭酸ガス雰囲気下に10%パラジウム/炭素を加える。水素42 p

28

sl下に室温で5.5時間振とうする。濾過し、溶媒を真空中で蒸発させる。残留物を1N塩酸(2 ml)中に取り上げ、水(10 ml)で希釈する。塩化メチレン(3x5 ml)で洗い、水相を凍結乾燥すると、表題化合物を黄色結晶(178 mg, 83.6%)として生ずる。mp 175-95°C。

【0071】実施例9 [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-オキサジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸経路C、段階a: N-[2-(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-L-セリンメチルエステル

N-フタロイル-(S)-フェニルアラニン(90 g, 0.3 mol)を塩化メチレン(450ml)中でスラリー化し、塩化オキサリル(54 ml, 0.62 mol)を滴加する。乾燥雰囲気(CaSO₄管)下に置き、ジメチルホルムアミド(10 μ l)で処理する。5時間かきまぜ、濾過し、真空中で濃縮すると、N-フタロイル-(S)-フェニルアラニン酸塩化合物をオフホワイト色の非晶質固体として生ずる。

【0072】セリンメチルエステル塩酸塩(56 g, 0.36 mol)をテトラヒドロフラン(300ml)に溶解し、次に0°Cに冷却し、4-メチルモルホリン(88 ml, 0.8 mol)を加える。テトラヒドロフラン(200 ml)中のN-フタロイル-(S)-フェニルアラニン酸塩化合物の溶液を滴加する。室温に温め、3時間かきまぜる。濾過し、濾液を真空中で濃縮する。残留物を酢酸エチル中に溶解し、有機相を分離する。水と飽和塩化ナトリウムで洗い、乾燥(MgSO₄)する。溶媒を真空中で蒸発させると、油を生ずる。シリカゲル・クロマトグラフィ(勾配50%酢酸エチル/ヘキサン~酢酸エチル)で精製すると、表題化合物(80.8 g, 67%)を生ずる。mp 129-132°C。

【0073】経路C、段階b: N-[2-(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-0-2-プロベニル-L-セリンメチルエステル

N-[2-(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-L-セリンメチルエステル(25 g, 63 mmol)を塩化メチレン/シクロヘキサン(1:1, 600 ml)中に溶解する。アリルトリクロロアセトイミデート(26 g, 128 mmol)とトリフルオロメタンスルホン酸(5 ml, 56.6 mmol)を加える。室温で窒素雰囲気下に5時間かきまぜ、塩化メチレンで希釈する。飽和炭酸水素ナトリウムと水で洗い、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を真空中で蒸発させる。シリカゲル・クロマトグラフィ(勾配20%酢酸エチル/ヘキサン~35%酢酸エチル/ヘキサン)で精製すると、表題化合物を生ずる。mp 95-97°C。

【0074】経路C、段階c: [S-(R*, R*)]-N-[2-(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-

29

オキサジン-3-カルボン酸メチルエステル

N-[2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-0-2-プロベニル-L-セリンメチルエステル (13 g, 29.8 mmol) を塩化メチレン/メタノール (10:1, 220 ml) に溶解する。-78℃に冷却し、オゾン/酸素混合物を、青色が持続するまで約10分間吹込む。過剰のオゾンを除くために、-78℃で10分間、窒素を吹込む。硫化メチル (60 ml, 0.82 mol) で処理し、室温に温める。室温で2.5時間かきまぜ、溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を酢酸エチル (200 ml) 中に溶解する。水と飽和塩化ナトリウムで洗い、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空中で蒸発させると、中間体N-[2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-0-2-オキソエチル-L-セリンメチルエステルをフォーム (13.6 g) として生ずる。

【0075】 N-[2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-0-2-オキソエチル-L-セリンメチルエステル (13.6 g) を塩化メチレン/トリフルオロ酢酸 (10:1/330 ml) に溶解する。室温で2.5時間かきまぜ、溶媒を真空中で蒸発させる。シリカゲル・クロマトグラフィ (35%酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) させると、表題化合物 (8.52 g, 68%) を生ずる。mp 70-72℃。

【0076】 経路C、段階d: [4S-(4 α , 7 α (R*), 12b β)]-7-[1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-6-オキソ-1H-[1,4]-オキサジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸 [S-(R*, R*)]-N-[2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-オキサジン-3-カルボン酸メチルエステル (2.5 g, 5.9 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、すでに調製されたトリフルオロメタンスルホン酸 (4.0 ml, 45 mmol) と無水トリフルオロ酢酸 (1.0 ml, 7.1 mmol) の溶液に滴加する。窒素雰囲気下に置き、室温で123時間かきまぜる。氷 (200 g) と酢酸エチル (200 ml) を含有する分液ろうとへ注ぐ。有機相を分離し、水 (3x200 ml) と塩化ナトリウム飽和水溶液 (100 ml) で洗う。10%炭酸水素カリウム (4x40 ml) と水 (40 ml) で有機相を抽出する。一緒にした塩基性の水相を酢酸エチル (100ml) で二層にし、氷浴中で冷却する。温度を5-10℃に保持しながら、6N塩酸を滴加してpHを1に調整する。有機相を分離し、水相を酢酸エチル (3x200 ml) で抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗い、乾燥 (MgSO₄) する。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を高真空下に56℃で24時間乾燥すると、表題化合物 (1.75 g, 73%) を生ずる。

【0077】 経路A、段階a: [4S-(4 α , 7 α (R*), 12b

30

β)]-7-[1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-オキサジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸、及び[4S-(4 α , 7 α (R*), 12b β)]-7-[1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-11-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-オキサジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸 トリフルオロメタンスルホン酸 (4 ml, 45 mmol)、硝酸 (1 ml, 22 mmol) 及び無水塩化メチレン (100 ml) を混合する。-78℃に冷却し、塩化メチレン (60ml) 中の[4S-(4 α , 7 α (R*), 12b β)]-7-[1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-6-オキソ-1H-[1,4]-オキサジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (1.94 g, 4.78 mmol) の溶液を滴加する。-78℃で20分かきまぜ、室温に放冷し、窒素雰囲気下に3.5時間かきまぜる。水洗、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空中で蒸発させると、黄色のフォーム (2.3g) を生ずる。酢酸エチル中に取り上げ、塩水 (3x) で洗い、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空中で蒸発させると、黄色のフォームを生ずる。フラッシュ・シリカゲル・クロマトグラフィ (1:1:0.04酢酸エチル/ヘキサン/酢酸) で精製、分離すると、少量の9-ニトロ表題化合物と、11-ニトロ表題化合物1.02 g (47%) を生ずる。

【0078】 経路A、段階b: [4S-(4 α , 7 α (R*), 12b β)]-7-[1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-オキサジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

[4S-(4 α , 7 α (R*), 12b β)]-7-[1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-オキサジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (1.50 mmol) を塩化メチレン (1 ml) に溶解する。ジフェニルジアゾメタン (291 mg, 1.50 mmol) を加え、数日間放置し、この間に塩化メチレンが蒸発する。残留物をシリカゲル・クロマトグラフィによって精製すると、表題化合物を生ずる。

【0079】 経路A、段階c: [4S-(4 α , 7 α (R*), 12b β)]-7-アミノ-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-オキサジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

[4S-(4 α , 7 α (R*), 12b β)]-7-[1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-オキサジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル (600 mg, 0.97 mmol) をメタノール (5 ml) 中にスラリー化し、ヒドラジン水和物 (メタノール中1M溶液2.0 ml, 2.0 mmol) を加える。室温でアルゴン雰囲気下に4時間かきまぜる。メタノール (20 ml) を加

31

え、1時間還流し、次に室温で一夜かきまぜる。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を酢酸エチル中に取り上げ、濾過する。濾液を水(3x)と塩水で洗う。乾燥(MgSO₄)し、溶媒を真空中で蒸発させると、表題化合物(473 mg, 99.5%)を生ずる。

【0080】経路A、段階d: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[[S-1-[カルボジフェニルメトキシ]-3-フェニルプロピル]アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-オキサジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-アミノ-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-オキサジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(0.632 mmol)とプロトンスポンジ(138 mg, 0.648 mmol)を塩化メチレン(5 ml)に溶解する。塩化メチレン(2 ml)中の(R)-2-トリフルオロメタンスルホニル-4-フェニル酪酸ジフェニルメチルエステル(309 mg, 0.648 mmol)の溶液を加える。室温でアルゴン雰囲気下に26時間かきまぜる。フラッシュ・シリカゲル・クロマトグラフィで精製すると、表題化合物を生ずる。

【0081】経路A、段階e₁: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[[S-1-(カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-オキサジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[[S-1-(ジフェニルメトキシ)カルボニル]-3-フェニルプロピル]アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-オキサジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(0.045 mmol)を塩化メチレン(1 ml)に溶解する。トリフルオロ酢酸(1ml)とアニソール(0.2 ml)を加える。アルゴン雰囲気下に3時間放置する。塩化メチレンと1N塩酸との間で分配する。水相を分離し、凍結乾燥する。高圧液体クロマトグラフィによって精製すると、表題化合物を生ずる。

【0082】実施例10 [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[[S-1-(カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-チアジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸

経路A、段階a: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-チアジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸、及び[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-11-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-チアジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサ

32

サヒドロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-チアジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチルエステル(0.233 mmol)をエタノール(4ml)に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸(0.5 ml)で処理する。窒素雰囲気下に、加水分解が終了するまでかきまぜ、水中に注ぎ、水相を酢酸エチル(2x)で抽出し、次に一緒にした有機相を水と飽和塩化ナトリウムで洗う。乾燥(MgSO₄)し、溶媒を真空中で蒸発させ、シリカゲル・クロマトグラフィで精製すると、[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-チアジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸を生ずる。

【0083】トリフルオロメタンスルホン酸(4 ml, 45 mmol)、硝酸(1 ml, 22 mmol)及び無水塩化メチレン(100ml)を混合する。-78℃に冷却し、塩化メチレン(60ml)中の[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[[1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-チアジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸(4.78 mmol)の溶液を滴加する。-78℃で20分かきまぜ、室温に温め、窒素雰囲気下に3.5時間かきまぜる。水洗、乾燥(MgSO₄)し、溶媒を真空中で蒸発させる。フラッシュ・シリカゲル・クロマトグラフィで精製、分離すると、9-ニトロ表題化合物と11-ニトロ表題化合物を生ずる。

【0084】経路A、段階b: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-チアジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-チアジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸(1.50 mmol)を塩化メチレン(1 ml)に溶解する。ジフェニルジアゾメタン(291 mg, 1.50 mmol)を加え、数日間放置すると、この間に塩化メチレンが蒸発する。残留物をシリカゲル・クロマトグラフィによって精製すると、表題化合物を生ずる。

【0085】経路A、段階c: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-アミノ-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-チアジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

[4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-チアジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル(0.324 mmol)をメタノール(6 ml)中にスラリー化し、ヒドラジン水和物(メタノール中1M溶液1.0 ml, 1.0 mmol)を加える。室温でアルゴン雰囲気下に20分かきまぜる。塩化メチレン(30 ml)で希釈し、2時

33

間かきまぜる。濾過し、真空中で濃縮する。残留物を塩化メチレン中に取り上げ、再び濾過する。濾液を水洗、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空中で蒸発させると、表題化合物を生ずる。

【0086】経路A、段階d: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-[カルボジフェニルメトキシ]-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-チアジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-アミノ-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-チアジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル (0.632 mmol) とプロトンスポンジ (138 mg, 0.648 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶解する。塩化メチレン (2 ml) 中の(R)-2-トリフルオロメタンスルホン-4-フェニル酪酸ジフェニルメチルエステル (309 mg, 0.648 mmol) の溶液を加える。室温でアルゴン雰囲気下に26時間かきまぜる。フラッシュ・シリカゲル・クロマトグラフィで精製すると、表題化合物を生ずる。

【0087】経路A、段階e: [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-[カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-チアジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸 [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-[カルボジフェニルメトキシ]-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-チアジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル (0.045 mmol) を塩化メチレン (1 ml) に溶解する。トリフルオロ酢酸 (1 ml) とアニソール (0.2 ml) を加える。アルゴン雰囲気下に3時間放置する。塩化メチレンと1N塩酸との間で分配する。水相を分離し、凍結乾燥する。高圧液体クロマトグラフィによって精製すると、表題化合物を生ずる。

【0088】実施例11 [4S-[4 α , 7 α (R*), 12b β]]-7-[(S-1-[カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-N'-トリフルオロアセチル-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸

経路D、段階a: N-[2-(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-(S)-3-[(トリフルオロアセチル-2-プロベニル)アミノ]-2-アミノ-プロピオン酸メチルエステル

N α -(カルボベンジロキシ)- β -(アミノ)-L-アラニンメチルエステル (2.27 mmol) を無水テトラヒドロフラン (15 ml) に溶解する。ピリジン (183 μ l, 2.27 mmol) に続いて無水トリフルオロ酢酸 (321 μ l, 2.27 mmol) で処理し、周囲温度で1時間かきまぜる。追加ピリジン (180 μ l) と無水トリフルオロ酢酸 (320 μ l) を加える。一夜放置し、エチルエーテルと水の間で分配する。

34

有機相を分離し、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空中で蒸発させると、N α -(カルボベンジロキシ)- β -(トリフルオロアセチル)-L-アラニンメチルエステルを生ずる。

【0089】水素化ナトリウム (4.8 g, 0.2 mol) を無水ジメチルホルムアミド (100 ml) に懸濁し、0°Cに冷却し、窒素雰囲気下に置く。ジメチルホルムアミド中のN α -(カルボベンジロキシ)- β -(トリフルオロアセチル)-L-アラニンメチルエステル (0.2 mol) の溶液を滴加する。水素発生がやむまでかきまぜる。ジメチルホルムアミド (100 ml) 中の臭化アリル (0.2 mol) の溶液を滴加する。室温で一夜かきまぜてから、飽和塩化アンモニウムで注意ぶかく停止させる。酢酸エチルで抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空中で蒸発させる。シリカゲル・クロマトグラフィで精製すると、N α -(カルボベンジロキシ)- β -(トリフルオロアセチル-アリルアミノ)-L-アラニンメチルエステルを生ずる。

【0090】三臭化ホウ素 (215 mg, 0.86 mmol) をフラスコに入れ、0°Cに冷却する。かきまぜながら、トリフルオロ酢酸 (5 ml) を加える。溶媒を蒸発させると、トリス(トリフルオロ酢酸)ホウ素を生ずる。

【0091】トリス(トリフルオロ酢酸)ホウ素 (0.3 g, 0.86 mmol) をトリフルオロ酢酸 (10 ml) 中に溶解し、N α -(カルボベンジロキシ)- β -(トリフルオロアセチル-アリルアミノ)-L-アラニンメチルエステル (105 mg, 0.27 mmol) を加える。アルゴン雰囲気下に1時間かきまぜ、次に溶媒を室温、真空中で蒸発させる。メタノールを加え、くり返し蒸発させる。シリカゲル・クロマトグラフィによって精製すると、 β -(トリフルオロアセチル-アリルアミノ)-L-アラニンメチルエステル塩酸塩を生ずる。

【0092】 β -(トリフルオロアセチル-アリルアミノ)-L-アラニンメチルエステル塩酸塩 (104.8 g, 0.36 mol) をテトラヒドロフラン (300 ml) 中に溶解し、0°Cに冷却し、4-メチルモルホリン (88 ml, 0.8 mol) を加える。テトラヒドロフラン (200 ml) 中のN-フタロイル-(S)-フェニルアラニン酸塩化物 (108.7 g, 0.36 mol) の溶液を滴加する。室温に温め、3時間かきまぜる。濾過し、濾液を真空中で濃縮する。残留物を酢酸エチル中に溶解し、有機相を分離する。水洗し、次に飽和塩化ナトリウムで洗い、乾燥 (MgSO₄) する。溶媒を真空中で蒸発させると、油を生ずる。シリカゲル・クロマトグラフィで精製すると、表題化合物を生ずる。

【0093】経路D、段階b: [S-(R*, R*)]-N-[2-(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-3, 4-ジヒドロ-2H-4-トリフルオロアセチル-1, 4-アザジノ-3-カルボン酸メチルエステル N-[2-(1, 3-ジヒドロ-1, 3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-(S)-3-[(トリフルオロアセチル-2-プロベニル)アミノ]-2-アミノ-プ

35

ロピオン酸メチルエステル (15.8 g, 29.8 mmol) を塩化メチレン/メタノール (10:1, 220 ml) に溶解する。-78℃に冷却し、オゾン/酸素混合物を、青色が持続するまで約10分間吹込む。過剰のオゾンを除くために、-78℃で10分間、窒素を吹込む。硫化メチル (60 ml, 0.82 mol) で処理し、室温に温める。室温で2.5時間かきまぜ、溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を酢酸エチル (200 ml) 中に溶解する。水と飽和塩化ナトリウムで洗い、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空中で蒸発させると、中間体N-[2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-(S)-3-[(トリフルオロアセチル-2-オキソエチル)アミノ]-2-アミノ-プロピオン酸メチルエステルを生ずる。

[0094] N-[2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-(S)-3-[(トリフルオロアセチル-2-オキソエチル)アミノ]-2-アミノ-プロピオン酸メチルエステル (15.9 g, 29.8 mmol) を塩化メチレン/トリフルオロ酢酸 (10:1/30 ml) に溶解する。室温で2.5時間かきまぜ、溶媒を真空中で蒸発させる。シリカゲル・クロマトグラフィによって精製すると、表題化合物を生ずる。

[0095] 経路D、段階c: [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-6-オキソ-1H-[1,4]-N⁴-トリフルオロアセチル-アザジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸

[S-(R*,R*)]-N-[2-(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-4-トリフルオロアセチル-1,4-アザジン-3-カルボン酸メチルエステル (3.04 g, 5.9 mmol) を塩化メチレン (5ml) に溶解し、すでに調製されたトリフルオロメタンスルホン酸 (4.0 ml, 45mmol) と無水トリフルオロ酢酸 (1.0 ml, 7.1 mmol) の溶液に滴加する。窒素雰囲気下に置き、室温で123時間かきまぜる。氷 (200 g) と酢酸エチル (200 ml) を含有する分液ろうとへ注ぐ。有機相を分離し、水 (3x200 ml) と塩化ナトリウム飽和水溶液 (100 ml) で洗う。10重量%炭酸水素カリウム (4x40 ml) と水 (40 ml) で有機相を抽出する。一緒にした塩基性の水相を酢酸エチル (100 ml) で二層にし、氷浴中で冷却する。温度を5-10℃に保持しながら、6N塩酸を滴加してpHを1に調整する。有機相を分離し、水相を酢酸エチル (3x200 ml) で抽出し、飽和塩化ナトリウムで洗い、乾燥 (MgSO₄) する。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を高真空下に56℃で24時間乾燥すると、表題化合物を生ずる。

[0096] 経路A、段階a: [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-N⁴-トリフルオロアセチル-アザジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸、及び[4S-(4

36

α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-11-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-N⁴-トリフルオロアセチル-アザジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸 [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-6-オキソ-1H-[1,4]-N⁴-トリフルオロアセチル-アザジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (3.5 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、-60℃に冷却する。塩化メチレン (15 ml) 中のニトロニウムテトラフルオロボレート (スルホラン中0.5M溶液25 ml, 12.5 mmol) の溶液を滴加する。34時間に10℃に徐々に温める。塩化メチレン (75 ml) と水 (75 ml) との間で分配する。水相を分離し、塩化メチレン (50 ml) で抽出する。有機相を一緒にし、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空中で蒸発させる。フラッシュ・シリカゲル・クロマトグラフィで精製、分離すると、11-ニトロ表題化合物及び9-ニトロ表題化合物を生ずる。

[0097] 経路A、段階b: [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-N⁴-トリフルオロアセチル-アザジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-N⁴-トリフルオロアセチル-アザジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (1.50 mmol) を塩化メチレン (1 ml) に溶解する。ジフェニルジアゾメタン (291 mg, 1.50 mmol) を加え、数日間放置すると、この間に塩化メチレンが蒸発する。残留物をシリカゲル・クロマトグラフィで精製すると、表題化合物を生ずる。

[0098] 経路A、段階c: [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-アミノ-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-N⁴-トリフルオロアセチル-アザジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-ジヒドロ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-N⁴-トリフルオロアセチル-アザジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル (0.324 mmol) をメタノール (6ml) 中でスラリー化し、ヒドラジン水和物 (メタノール中1M溶液1.0 ml, 1.0 mmol) を加える。室温でアルゴン雰囲気下に20時間かきまぜる。塩化メチレン (30 ml) で希釈し、2時間かきまぜる。濾過し、真空中で濃縮する。残留物を塩化メチレン中に取り上げ、再び濾過する。濾液を水洗、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空中で蒸発させると、表題化合物を生ずる。

37

【0099】経路A、段階d: [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-[カルボジフェニルメトキシ]-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-N'-トリフルオロアセチル-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

[4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-アミノ-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-N'-トリフルオロアセチル-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル (0.632 mmol) とブ

ロトンスポンジ (138 mg, 0.648 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶解する。塩化メチレン (2ml) 中の(R)-2-トリフルオロメタンスルホニル-4-フェニル酪酸ジフェニルメチルエステル (309 mg, 0.648 mmol) の溶液を加える。室温でアルゴン雰囲気下に26時間かきまぜる。フラッシュ・シリカゲル・クロマトグラフィで精製すると、表題化合物を生ずる。

【0100】経路A、段階e: [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-N'-トリフルオロアセチル-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸 [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-[カルボジフェニルメトキシ]-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-N'-トリフルオロアセチル-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル (0.045 mmol) を塩化メチレン (1 ml) に溶解する。トリフルオロ酢酸 (1 ml) とアニソール (0.2 ml) を加える。アルゴン雰囲気下に3時間放置する。塩化メチレンと1N塩酸との間で分配する。水相を分離し、凍結乾燥する。高圧液体クロマトグラフィによって精製すると、表題化合物を生ずる。

【0101】実施例12 [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸

[4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-N'-トリフルオロアセチル-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸 (2.3 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に0℃で溶解し、1N水酸化リチウム (6.75 ml) で処理する。エタノール (2-3 ml) を加え、0℃で30分かきまぜる。酢酸エチルと水との間で分配し、有機相を分離する。水洗、乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を真空中で蒸発させると、表題化合物を生ずる。

【0102】上に実施例1-12に述べたものと同様な手順によって、以下の化合物類を調製できる。

[4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-11

38

-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-N'-トリフルオロアセチル-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸; [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-アミノ-6-オキソ-1H-[1, 4]-N'-トリフルオロアセチル-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩; [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-11-アミノ-6-オキソ-1H-[1, 4]-N'-トリフルオロアセチル-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩; [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-11-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-N'-トリフルオロアセチル-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸; [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-アミノ-6-オキソ-1H-[1, 4]-N'-トリフルオロアセチル-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩; [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-11-アミノ-6-オキソ-1H-[1, 4]-N'-トリフルオロアセチル-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩; [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-11-ニトロ-6-オキソ-1H-[1, 4]-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸; [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-11-アミノ-6-オキソ-1H-[1, 4]-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩; [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-11-アミノ-6-オキソ-1H-[1, 4]-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸; [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルボエトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-アミノ-6-オキソ-1H-[1, 4]-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩; [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルボエトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-11-アミノ-6-オキソ-1H-[1, 4]-アザジノ[3, 4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸; [4S-[4 α , 7 α (R'), 12b β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3, 4, 6, 7, 8, 12b-ヘキサヒドロ-9-アミ

ノ-6-オキソ-1H-[1,4]-チアジノ[3,4-a][2]ベンズアゼ
 ピン-4-カルボン酸二塩酸塩；[4S-[4 α ,7 α (R*),12b
 β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]
 -3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-11-アミノ-6-オキソ-1H-
 [1,4]-チアジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン
 酸二塩酸塩；[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(S-1-カル
 ボエトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3,4,6,7,8,12
 b-ヘキサヒドロ-11-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-チアジ
 ノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸；[4S-[4 α ,
 7 α (R*),12b β]]-7-[(S-1-カルボエトキシ-3-フェニル
 プロピル)アミノ]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-9-アミ
 ノ-6-オキソ-1H-[1,4]-チアジノ[3,4-a][2]ベンズアゼ
 ピン-4-カルボン酸二塩酸塩；[4S-[4 α ,7 α (R*),12b
 β]]-7-[(S-1-カルボエトキシ-3-フェニルプロピル)ア
 ミノ]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-11-アミノ-6-オキ
 ソ-1H-[1,4]-チアジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カル
 ボン酸二塩酸塩；[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(S-1-
 カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3,4,6,7,8,1
 2b-ヘキサヒドロ-11-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-オキサ
 ジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸；[4S-[4
 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプ
 ロピル)アミノ]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-9-アミ
 ノ-6-オキソ-1H-[1,4]-オキサジノ[3,4-a][2]ベンズアゼ
 ピン-4-カルボン酸二塩酸塩；[4S-[4 α ,7 α (R*),12b
 β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]
 -3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-11-アミノ-6-オキソ-1H-
 [1,4]-オキサジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボ
 ン酸二塩酸塩；[4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(S-1-カル
 ボエトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-3,4,6,7,8,
 12b-ヘキサヒドロ-11-ニトロ-6-オキソ-1H-[1,4]-オキ
 サジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸；[4S-
 [4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(S-1-カルボエトキシ-3-フェ
 ニルプロピル)アミノ]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-9-
 アミノ-6-オキソ-1H-[1,4]-オキサジノ[3,4-a][2]ベン
 ズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩；[4S-[4 α ,7 α (R*),
 12b β]]-7-[(S-1-カルボエトキシ-3-フェニルプロピル)
 アミノ]-3,4,6,7,8,12b-ヘキサヒドロ-11-アミノ-6-オ
 キソ-1H-[1,4]-オキサジノ[3,4-a][2]ベンズアゼピン-4
 -カルボン酸二塩酸塩。

【0103】更に一つの態様で、本発明は、式(1)化
 合物のACE阻害有効量を必要な患者に投与すること
 を含めてなる、上記の患者のACEを阻害する方法を提供
 している。

【0104】本明細書で使用される用語の「患者」は、
 ハツカネズミ、ラット、及びヒトを含めた温血動物又は
 哺乳類をさす。患者は、循環するアンジオテンシンIIの
 生理学的効果を低下させることが患者に有益である時
 に、ACEを阻害するための処置を必要としている。例
 えば、患者が高血圧、慢性うつ血性心不全、高アルドス
 テロン血症、又は認識障害にかかっている時に、ACE

を阻害するための処置を必要としている。ACEの阻害
 は、アンジオテンシンIIの水準を低下させるため、それ
 によって起こる血管収縮、高血圧、及び高アルドステロ
 ン血症の効果を抑制する。

【0105】式(1)化合物のACE阻害有効量は、例
 えば必要な患者で降圧効果を生ずるような、ACE阻害
 有効量である。

【0106】ACE阻害有効量は、慣用の技法を用い
 て、また類似の状況下に得られる結果を観察することに
 よって、容易に決定できる。有効投与量を決定するに
 は、患者の種類、その体格、年齢、及び全般的健康；関
 与している特定の病気；病気の程度や関わりかた；個々
 の患者の応答；投与される特定化合物；投与方式；投与
 される製剤の生物学的利用率特性；選ばれる最適投薬計
 画；及び併用薬剤の使用を含めた幾つかの因子が考慮さ
 れるが、これらに限定はされない。

【0107】式(1)化合物のACE阻害有効量は、一
 般に1日当たり体重kg当たり約0.01ミリグラム(mg/kg/
 日)～約20 mg/kg/日の範囲にあらう。約0.1 mg/kg～約
 10 mg/kgの一日量が好ましい。

【0108】患者の処置を行なうには、式(1)化合物類
 は、経口及び非経口経路を含めて、有効量で化合物の生
 物利用を可能とする任意の形式又は方式で投与できる。
 例えば、経口、皮下、筋肉内、静脈内、経皮、鼻内、直
 腸経由などで化合物を投与できる。経口投与が一般に好
 ましい。処方剤を調製する当業者は、処置すべき病状、
 病気の段階、その他関連の状況に応じて、適切な投与形
 式及び方式を容易に選択できる。

【0109】式(1)化合物類は、式(1)化合物類を製薬
 上受け入れられる担体又は付形剤と組み合わせること
 によってつくられる製剤組成物又は薬剤の形で投与でき、
 担体や付形剤の割合と性質は選ばれた投与経路及び標準
 的な薬学実施法によって決定される。

【0110】もう一つの態様で、本発明は一つ以上の不
 活性担体と混合又はそれ以外の方法で組み合わせた式
 (1)化合物を含めてなる組成物類を提供している。これ
 らの組成物は、例えば検定標準として、ばら荷輸送の都
 合のよい手段として、又は製剤組成物として有用であ
 る。式(1)化合物の検定可能量は、当業者に周知の認め
 られた標準的な検定手順及び技法によって容易に測定可
 能な量である。式(1)化合物の検定可能量は、一般に組
 成物の約0.001～約75重量%の範囲にあらう。不活性担
 体は、式(1)化合物を分解しないか、又はそうでない場
 合に、共有結合的に反応しないような任意の材料であり
 うる。適当な不活性担体の例は、水；高性能液体クロマ
 トグラフィ(HPLC)分析で一般に有用な水性緩衝液；ア
 セトニトリル、酢酸エチル、ヘキサン等のような有機溶
 媒；及び製薬上受け入れられる担体又は付形剤である。

【0111】更に詳しくは、本発明は一つ以上の製薬上
 受け入れられる担体又は付形剤と混合、又はそれ以外の

41

方法で組み合わせた式(1)化合物の有効量を含めてなる製剤組成物を提供している。

【0112】製剤組成物又は薬剤は、製薬技術で周知の方法によって調製される。担体又は付形剤は、活性成分のビヒクル又は媒体としての働きをする固体、半固体、又は液体材料でありうる。適当な担体又は付形剤はこの技術で周知である。製剤組成物は経口又は非経口用に適合され、錠剤、カプセル剤、座薬、溶液、懸濁液等の形で患者に投与できる。

【0113】製剤組成物は、例えば不活性増量剤又は食用担体と一緒に、経口投与できる。これらをゼラチンカプセルに封入するか、又は錠剤に圧縮できる。経口治療投与のためには、式(1)化合物を付形剤と混合し、錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁液、シロップ剤、ウエハース、チューインガム等の形で使用できる。これらの製剤は少なくとも4%の活性成分である式(1)化合物を含有すべきであるが、特定形式によって変わり、単位の重量の4%〜約70%であるのが好都合である。組成物中に存在する活性成分の量は、投与に適した単位適量形式が得られる量である。

【0114】錠剤、丸薬、カプセル剤、トローチ剤等は、一つ又はそれ以上の次の助剤を含有できる。結合剤、例えば微結晶セルロース、トラガカントガム又はゼラチン；付形剤、例えば澱粉又は乳糖；崩壊剤、例えばアルギニン酸、プライモゲル、トウモロコシ澱粉等；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム又はステロテックス；滑り剤、例えばコロイド状二酸化珪素；及び甘味剤、例えば蔗糖又はサッカリンが加えられる。また香料、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、又はオレンジフレーバーが加えられる。適量単位形式がカプセルであるときは、これは上の種類の物質に加えて液体担体、例えばポリエチレングリコール又は脂肪油を含有し得る。他の適量単位形式は、適量単位の物理的形態を変更するような他の種々の材料、例えば被覆剤を含有できる。従って錠剤又は丸薬は、砂糖、シェラック又は他の腸溶被覆剤で被覆され得る。シロップ剤は活性成分のほか、甘味剤としての蔗糖及びある防腐剤、染料及び着色剤及び香料を含有できる。これらの種々の組成物を製造するのに使用される材料は、製薬学的に純粋なもので、使用される量で無毒であるべきである。

【0115】非経口投与の目的には、式(1)化合物類は溶液又は懸濁液に混入できる。これらの製剤は少なくとも0.1%の本発明化合物を含有すべきであるが、製剤重量の0.1〜約50%の範囲に及びうる。このような組成物中に存在する化合物の量は、適当な投与量を得られる量である。

【0116】溶液又は懸濁液はまた、一つ又はそれ以上の次の助剤を含有できる。無菌希釈剤、例えば注射用水、食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶

42

媒；抗菌剤、例えばベンジルアルコール又はメチルパラベン；酸化防止剤、例えばアスコルビン酸又は重亜硫酸ナトリウム；キレート化剤、例えばエチレンジアミン四酢酸；緩衝液、例えば酢酸塩、クエン酸塩、又はリン酸塩；及び張度調整剤、例えば塩化ナトリウムやデキストロース。非経口製剤は、ガラス又はプラスチック製のアンプル、使い捨て可能な注射器、又は複数投与量バイアル中に封入できる。

【0117】特定のゼネリックな用途を有する構造的に関連した化合物の任意の群がそうであるように、ある群及び立体配置が式(1)化合物類の最終用途に好ましい。Xがアミノで、Yが水素である場合の式(1)化合物類が、一般に好ましい。当然ながら、式(1)化合物類は、構造異性体並びに立体異性体を含めた種々の異性体構造で存在できることが理解されよう。更に本発明は、異性体構造を描くための標準的な技法及び規約を利用して式(1)構造で描かれている特定の異性体構造での、これらの化合物類を包含していることが理解されよう。

【0118】以下の特定の式(1)化合物類は、本発明化合物類の最終用途への応用に特に好ましいものである。

[4S-[4 α , 7 α (R^{*}), 12b β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸；[4S-[4 α , 7 α (R^{*}), 12b β]]-9-アミノ-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩；[4S-[4 α , 7 α (R^{*}), 12b β]]-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸；[4S-[4 α , 7 α (R^{*}), 12b β]]-11-アミノ-7-[(S-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩；[4S-[4 α , 7 α (R^{*}), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-9-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸；[4S-[4 α , 7 α (R^{*}), 12b β]]-9-アミノ-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩；[4S-[4 α , 7 α (R^{*}), 12b β]]-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-11-ニトロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸；[4S-[4 α , 7 α (R^{*}), 12b β]]-11-アミノ-7-[(S-1-カルベトキシ-3-フェニルプロピル)アミノ]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12b-オクタヒドロ-6-オキソピリド[2, 1-a][2]ベンズアゼピン-4-カルボン酸二塩酸塩。

【0119】式(1)化合物類の有用性は、ホルムク

イスト(Holmquist)ら[Anal. Biochem. 95巻540-548頁(1979年)]に記述された分光光度分析用基質、及びライアン(Ryan)[Methods of Enzymatic Analysis、第3版、エッチ・ユー・バーグマイヤー編、第V巻、フェアラグ・ヘミー、ワインハイム、1983年、20-34頁]に

記述された緩衝液系を使用して、ACEの阻害を生体外で監視することによって立証できる。

【0120】本発明のアミノ又はニトロ置換化合物類は、構造的に類似した他のACE阻害剤に比べて、予想外に持続的な活性期間をもっている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/04	1 5 0	7019-4C		
498/04				
513/04	3 7 3	8415-4C		

(72)発明者 ドーグレス ウェイド ペイト
 アメリカ合衆国 45246 オハイオ州 シ
 ンシナチグレンスプリングス ドライブ
 645